

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall)

Die Bedeutung von TPA und CEA für die Diagnose von colorectalen Karzinomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Martin Hammerschmidt
aus Nürnberg

1984



Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr.med.F.P.Gall)

DIE BEDEUTUNG VON T P A UND C E A
FÜR DIE DIAGNOSE VON COLORECTALEN
KARZINOMEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Martin Hammerschmidt
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. B. Husemann
Korreferent: Prof. Dr. F.F. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 1. 1934

Gewidmet : MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
1. Patienten und Methoden	2
1.1. Patienten	2
1.2. Zeitraum der Untersuchung	3
1.3. Methodik	3
1.3.1. TPA - Bestimmung	3
1.3.2. CEA - Bestimmung	5
2. Ergebnisse	7
2.1. Benigne Erkrankungen (Kontrollgruppe)	7
2.2. Colorectale Karzinome	8
3. Diskussion	17
4. Zusammenfassung	20
5. Literaturverzeichnis	21
Lebenslauf	
Danksagung	

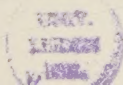
Die bösartigen Tumore stehen heute nach den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems an 2. Stelle der Todesursachenstatistik, wobei das colorectale Karzinom der häufigste Krebs des Menschen geworden ist: Bei den Frauen ist das colorectale Karzinom die häufigste Krebsart, bei den Männern steht es hinter dem Bronchial- und Magenkrebs an 3. Stelle (16).

Da es bis jetzt nicht möglich ist, Tumorerkrankungen zu verhindern, muß die Frühdiagnostik verbessert werden.

Seit 1965 GOLD und FREEDMAN ein tumorassoziertes fetales Antigen, das Carcinoembryonale Antigen (= CEA) fanden (13,14), ist die Bestimmung des carcinoembryonalen Antigens, insbesondere zur Erkennung und Follow up colorectaler Karzinome sowie zur Früherkennung von Rezidiven colorectaler Karzinome, ein weitverbreitetes Verfahren geworden (30, 31). Die Ergebnisse sind jedoch unbefriedigend, da es selbst bei klinisch manifester Metastasierung in 20 - 40 % der Fälle zu falsch negativen Ergebnissen kommt (19, 24, 28, 29).

Daher wird in zunehmendem Maße das Tissue polypeptide Antigen (= TPA) als Proliferationsantigen neben dem CEA als tumorassoziertem Antigen zur Diagnose und Verlaufskontrolle von Malignomen verwendet.

Aus diesem Grund wurde eine klinische Studie bei histologisch gesicherten colorectalen Karzinomen durchgeführt, um zu klären, ob zwischen den TPA- und CEA-Werten im Serum der Patienten und dem Tumorstadium eine Korrelation besteht.



1. Patienten und Methoden

1.1. Patienten

Die Gruppe der colorectalen Karzinome umfaßt 42 Patienten, 13 mit einem histologisch gesicherten Colonkarzinom und 29 mit einem histologisch gesicherten Rectumkarzinom. Die histologische Einteilung der colorectalen Karzinome erfolgte gemäß den Ausdehnungsstadien nach DUKES (Tab. 1).

ADENOKARZINOME DES REKTUMS		ADENOKARZINOME DES COLONS	
DUKES-STADIUM		DUKES-STADIUM	
A	n = 6	A	n = 1
B	n = 9	B	n = 5
C ₁	n = 10	C ₁	n = 2
C ₂	n = 3	C ₂	n = 4
1 Siegelringkarzinom des Rektums, DUKES-Stadium C ₁		1 Siegelringkarzinom des Colons, DUKES-Stadium B	

Tabelle 1: Histologische Einteilung der colorectalen Karzinome gemäß den Ausdehnungsstadien nach DUKES.

Zur Vergleichsanalyse der TPA- und CEA-Werte wurden die Serumspiegel von 52 chirurgischen Patienten mit gesicherter benigner Erkrankung oder einem einfachen operativen Eingriff (z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Hernien, oder Handoperationen) bestimmt. Patienten mit einer Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit über 30 mm in der 2. Stunde wurden nicht berücksichtigt, um mögliche entzündliche Begleiterkrankungen auszuschließen.

1.2. Zeitraum der Untersuchung

Vom 1.10.1980 bis 31.1.1981 wurden bei allen wegen eines colorectalen Karzinoms stationär aufgenommenen Patienten und bei den 52 Patienten der Kontrollgruppe die TPA- und CEA-Serumwerte vor der Operation untersucht.

1.3. Methodik

1.3.1. TPA - Bestimmung

Das TPA wurde erstmals von BJÖRKLUND et al. im Jahre 1957 beschrieben (4). Das TPA ist ein reines, unver-

zweigtes Polypeptid (10, 27) und Bestandteil der Zellmembran (4, 9). Das TPA wird im Fetus (8) und in der Plazenta (5) gefunden. Das TPA ist kein tumorspezifisches Antigen (6, 5, 21): erhöhte TPA-Spiegel wurden bei Patienten mit Infektionskrankheiten (7, 10, 23), entzündlichen und benignen Erkrankungen (22, 23, 26) festgestellt. Bei scheinbar gesunden Personen finden sich erhöhte TPA-Werte in 3 - 6 % (22, 26).

Das TPA wurde radioimmunologisch (Kit der Firma SANGTEC, Stockholm) bestimmt. Bei diesem, von BJÖRKLUND et al. entwickelten und beschriebenen RIA (11) handelt es sich um einen Doppelantikörper-Radioimmunoassay, bei dem der erste Antikörper gegen menschliches TPA aus dem Pferd, der zweite Antikörper gegen das Antipferdeserum aus Kaninchen stammt. Die Eichkurve umfaßt Standardwerte von 25 - 1000 U/l. Sera mit Werten über 1000 U/l wurden mit TPA-freiem Serum verdünnt. Verdünnungsreihen dieser Sera ergaben nur in ganz seltenen Fällen eine Parallele zur Eichkurve, so daß auf Aussagen bei Werten über 1000 U/l verzichtet werden muß.

Für die TPA-Mittelwertberechnung muß berücksichtigt werden, daß Werte größer als 1000 U/l bei der Berechnung mit 1000 eingehen. Wäre eine exakte Bestimmung des TPA in den hohen Konzentrationen möglich, läge der TPA-Mittelwert höher. Als obere Normgrenze wurde für TPA 84 U/l (Firma SANGTEC) angegeben.

1.3.2. CEA-Bestimmung

Das tumorassoziierte fetale Antigen CEA (= Carcinoembryonales Antigen) ist seit 1965 bekannt (13, 14).

Hohe Konzentrationen von CEA finden sich in Karzinomen entodermalen Ursprungs, wie Bronchial-, Magen-, Pankreas- und Dickdarmkarzinom.

Das CEA ist als Oberflächenantigen ein Glykoproteid (12, 18) mit einem Kohlehydratanteil von 60 - 70 % (3, 22).

Erhöhte CEA-Spiegel werden sowohl bei gesunden Personen (22, 26) als auch bei Patienten mit benignen Erkrankungen (22, 30, 31) gefunden.

Das CEA wurde mit der Doppelantikörper-Sandwich-Technik der Firma ABBOTT bestimmt. Hierbei wird das CEA des Serums oder des Standards während der Inkubation an den auf festen Oberflächen sitzenden ersten Antikörper gebunden. Ungebundenes Material wird durch Waschen entfernt. Nach anschließender Inkubation mit ^{125}I -markiertem Anti-CEA und Waschen zur Entfernung der ungebundenen markierten Antikörper, wird die Radioaktivität in üblicher Weise bestimmt.

Die Eichkurve umfaßt Standardwerte von 0.3 - 60 $\mu\text{g/l}$. Sera mit Werten größer 60 $\mu\text{g/l}$ wurden mit CEA-freiem Serum verdünnt und erneut in den Test eingesetzt. Die Verdünnungsreihen zeigten immer eine Parallele zur Eichkurve.

Als obere Normgrenze wurde für CEA 5 $\mu\text{g/l}$ (Firma ABBOTT) angegeben.

TPA und CEA wurden im Institut für wissenschaftliche
Laboratoriumsdiagnostik (WILAB) in Baiersdorf bei
Erlangen bestimmt.

2. Ergebnisse

2.1. Benigne Erkrankungen (Kontrollgruppe)

8 von 52 Patienten der Kontrollgruppe (15.3 %) zeigen einen erhöhten TPA-Wert, 12 Patienten (23 %) der Kontrollgruppe einen erhöhten CEA-Wert (Tab. 2, Abb. 1). Der Mittelwert für TPA beträgt 47.6 U/l, für CEA 4.23 µg/l. Der TPA-Mittelwert ist in dieser Gruppe gegenüber dem oberen Normwert von 84 U/l niedrig, der CEA-Mittelwert liegt im oberen Normbereich.

Bei keinem Patienten sind beide Tumormarker gleichzeitig erhöht, jedoch ist bei 20 Patienten jeweils einer der beiden Marker erhöht (38.5 %) (Tab. 2).

erhöht / Antigene	TPA	CEA	TPA und CEA	TPA und/oder CEA
n	8 / 52	12 / 52	0 / 52	20 / 52
%	15.3	23	0	38.5
$\bar{x}$	47.6	4.23		

Tabelle 2: TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit benignen Erkrankungen (Kontrollgruppe).

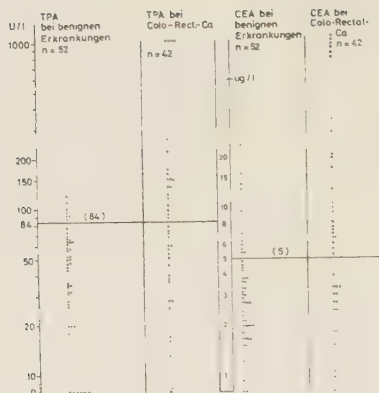


Abbildung 1: TPA- und CEA-Serumspiegel bei Patienten mit benignen Erkrankungen (Kontrollgruppe) und bei Patienten mit colorectalem Karzinom.

2.2. Colorectale Karzinome

Bei Vorliegen eines colorectalen Karzinoms weisen die Mittelwerte sowohl einen erhöhten TPA-Wert ($\bar{x} = 175.5$ U/l) als auch einen stark erhöhten CEA-Wert ($\bar{x} = 261.6$ µg/l) auf (Tab. 3).

In etwa 50 % (bei 21 von 42 Patienten) liegt der TPA-Wert, in 57 % (bei 24 von 42 Patienten) der CEA-Wert über der Norm.

Nur bei 35.7 % waren beide Tumormarker gleichzeitig erhöht. Selbst bei Berücksichtigung eines erhöhten TPA- und/oder CEA-Wertes sind noch 30 % falsch negative Werte zu finden (Tab. 3).

erhöht / Antigene	TPA	CEA	TPA und CEA	TPA und/oder CEA
n	21 / 42	24 / 42	15 / 42	30 / 42
%	50	57.14	35.7	71.4
$\bar{x}$	175.5	261.6		

Tabelle 3: TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit colorectalem Karzinom.

Es läßt sich ersehen, daß mit fortschreitendem Tumorstadium die Mittelwerte von TPA und CEA deutlich ansteigen (Tab. 4, Abb. 2).

Im Stadium DUKES A werden normale oder mäßig erhöhte TPA- und CEA-Werte gefunden (TPA $\bar{x}$: 88 U/l; CEA $\bar{x}$: 4.3 $\mu\text{g/l}$).

Im Stadium DUKES B zeigt das TPA nur einen geringen Unterschied zum Stadium DUKES A ($\bar{x}$: 93 U/l), dagegen zeigt das CEA öfter positiv mit zum Teil sehr stark erhöhten Werten an ($\bar{x}$: 116 $\mu\text{g/l}$).

Im Stadium DUKES C₁ sind mehr normale als pathologische TPA-Werte zu finden, das CEA hingegen zeigt wesentlich mehr erhöhte bis stark erhöhte Werte an.

Im Stadium DUKES C₂ sind deutlich mehr erhöhte TPA-Werte zu finden, das CEA dagegen ist weniger oft positiv als im Stadium C₁, zeigt aber zum Teil einige sehr stark erhöhte Werte an.

Eine Sicherheit von mehr als 80 % richtig positiver Aussagen ergibt sich in keinem Tumorstadium für einen der beiden Tumormarker, lediglich wenn man beide Tumormarker zusammen bestimmt, findet sich bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium (DUKES C₁ und C₂) eine Prozentzahl von über 80 % richtig positiver Aussagen.

Antigene erhöht / DUKES	A	B	C ₁	C ₂
T P A	3 / 7 42.8 %	8 / 15 53.3 %	5 / 13 38.4 %	5 / 7 71.4 %
C E A	2 / 7 28.5 %	9 / 15 60 %	9 / 13 69.2 %	4 / 7 57.1 %
T P A und/ oder C E A	3 / 7 42.8 %	10 / 15 66.6 %	11 / 13 84.6 %	6 / 7 85.7 %
T P A $\bar{x}$	88.1	93.1	220	353.1
C E A $\bar{x}$	4.3	115.9	63.2	1199,2

Tabelle 4: Verteilung erhöhter TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit colorectalem Karzinom über die einzelnen Tumorstadien (Einteilung nach DUKES).

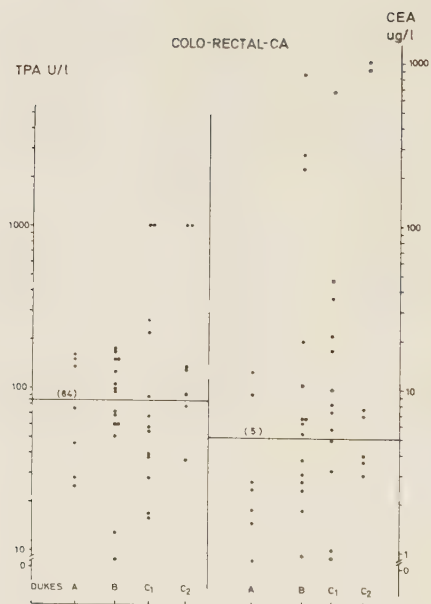


Abbildung 2: Verteilung der TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit colorectalem Karzinom über die einzelnen Tumorstadien (Einteilung nach DUKES).

Da die Stadieneinteilung nach DUKES die Fernmetastasierung nicht berücksichtigt, wird die Gruppe der colorectalen Karzinome auch noch gemäß dem Schema der Erlanger-Prognose-Gruppen (EPG) eingeteilt (Abb. 3). Auch hier sieht man, daß mit fortschreitendem Tumorstadium die Mittelwerte von TPA und CEA ansteigen (Tab. 5, Abb. 4).

In der EPG 1 werden keine erhöhten TPA- und CEA-Werte gefunden.

In der EPG 2 zeigt das TPA genau so oft positiv wie das CEA an (jeweils 50 %).

Mehr normale als pathologische TPA-Werte sind in der EPG 3 zu finden; das CEA hingegen zeigt mehr erhöhte Werte an (55.5 %).

Deutlich mehr erhöhte TPA- und CEA-Werte werden in den EPG 4 und 5 gefunden.

Eine Sicherheit von mehr als 80 % richtig positiver Aussagen ergibt sich nur bei den weit fortgeschrittenen Tumorstadien (EPG 4 und 5), wenn man beide Tumormarker zusammen bestimmt.

COLORECTALES KARZINOM

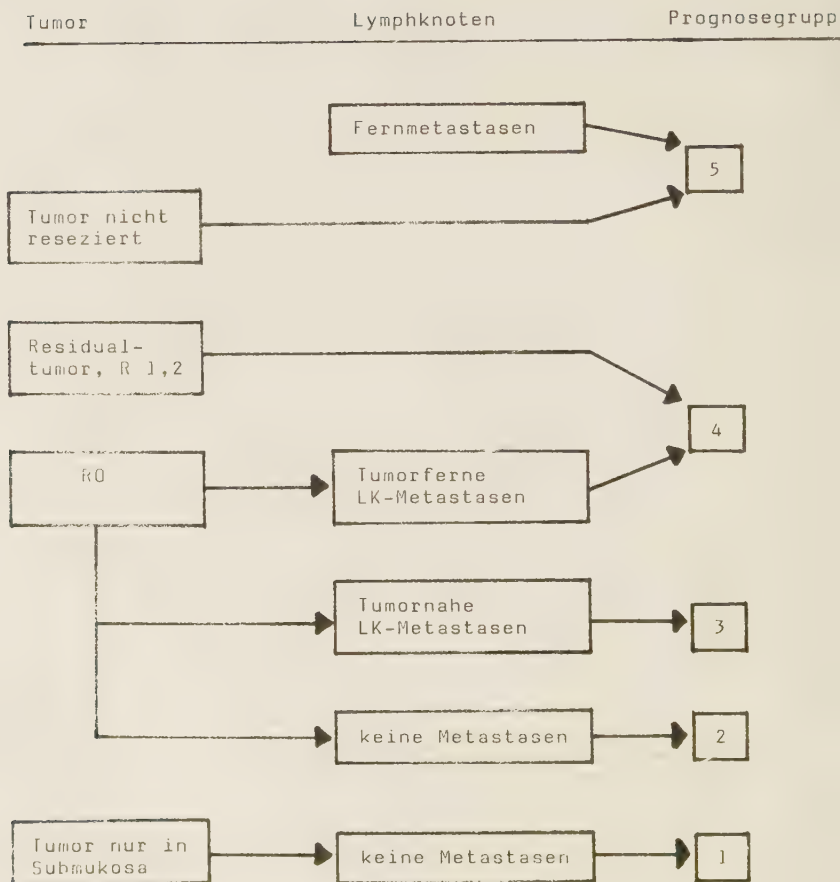


Abbildung 3: Das colorectale Karzinom, prognostische Stadien und Erlanger Prognosegruppe.

Antigene erhöht / Erlanger Prognose- Gruppe	1	2	3	4	5
T P A	0 / 2 0 %	9 / 18 50 %	2 / 9 22.2%	4 / 5 80 %	6 / 8 75 %
C E A	0 / 2 0 %	9 / 18 50 %	5 / 9 55.5%	5 / 5 100 %	5 / 8 62.5%
T P A und oder C E A	0 / 2 0 %	11 / 18 61.1 %	7 / 9 77.7%	5 / 5 100 %	7 / 8 87.5%
T P A $\bar{x}$	37	92.8	172.2	123	432.7
C E A $\bar{x}$	2.55	81.6	9.9	11.8	1170.2

Tabelle 5: Verteilung erhöhter TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit colorectalem Karzinom über die einzelnen Tumorstadien (Einteilung nach Erlanger Prognose-Gruppen).

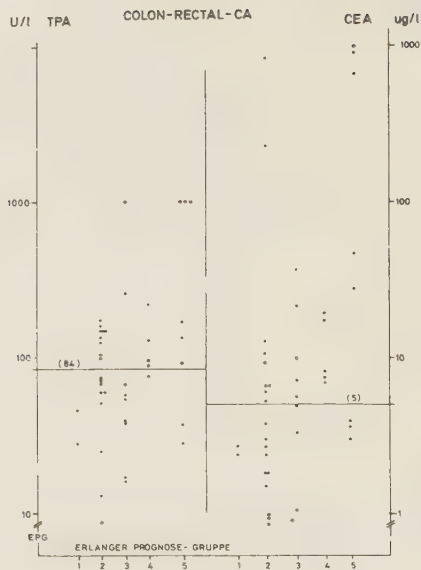


Abbildung 4: Verteilung der TPA- und CEA-Serumwerte bei Patienten mit colorectalem Karzinom über die einzelnen Tumorstadien (Einteilung nach Erlanger-Prognose-Gruppen).

3. Diskussion

Die vorgelegten Befunde lassen erkennen, daß sowohl TPA als auch CEA keine tumorspezifischen Antigene sind. BJÖRKLUND (10), LÜTHGENS und SCHLEGEL (22) beschreiben erhöhte TPA-Spiegel bei nicht malignen Erkrankungen. Entzündliche Erkrankungen zeigen häufig erhöhte TPA-Spiegel, insbesondere bakterielle und viruelle Infektionserkrankungen. Diese Erhöhungen sind jedoch vorübergehend und klingen mit Besserung der Erkrankung ab. Deshalb sollte ein erhöhter TPA-Wert erst dann als Hinweis auf eine maligne Neoplasie gewertet werden, wenn entzündliche Krankheitsgeschehen weitgehend ausgeschlossen werden können und der erstgefundene Wert durch Wiederholung bestätigt wird oder eine weitere Erhöhung stattfindet. LÜTHGENS und SCHLEGEL weisen darauf hin, daß TPA als Proliferationsantigen verstanden werden muß (22). Vielleicht lassen sich dadurch einerseits die erhöhten TPA-Werte bei entzündlichen Krankheitsgeschehen, andererseits die Zunahme der TPA-Werte mit Fortschreiten des Karzinoms verstehen.

Die in der Literatur zum Teil hohen Prozentzahlen positiver TPA-Werte beim colorectalen Karzinom (15, 22, 26) können in unserer Studie nicht bestätigt werden. Zwar sind

TPA wie CEA bei den Tumorpatienten erhöht, erreichen jedoch bei kleinen Tumoren (z.B. DUKES-Stadium A) nur noch in 40 % eine richtig positive Aussage. Selbst bei Berücksichtigung beider Tumorantigene zusammen ist keine höhere Häufigkeit zu erzielen. Dies entspricht auch den Ergebnissen von ANDREN-SANDBERG und ISACSON. Sie fanden, daß in den potentiell kurablen Stadien des colorectalen Karzinoms die Bestimmung des TPA nur in 50 % der Fälle zu richtig positiven Aussagen führte (1, 2).

Diese Resultate zeigen, daß die Bestimmung des TPA im Serum zur Früherkennung eines colorectalen Karzinoms in seinen potentiell kurablen Stadien nicht geeignet ist, da dieser Test nur in 40 % dieser Fälle eine richtig positive Aussage erlaubt.

Aber bei Betrachtung der Literatur scheint die Bestimmung des TPA zur Verlaufskontrolle und Früherkennung von Reziden bei Patienten mit Radikaloperationen bedeutender zu sein (1, 2, 17, 22, 25).

Die Befunde dieser Studie lassen aber Routinekontrollen des TPA in kurzfristigen Abständen zur Verbesserung in der Früherkennung auf Grund der häufigen Normalbefunde bei kleinen Tumoren fragwürdig erscheinen. Die richtig positiven Aussagen steigen zwar mit Zunahme der Tumorgroße an. In diesem Fall haben die Patienten jedoch bereits immer so manifeste klinische Symptome, daß der Tumor-

marker zur Diagnosefindung nicht wesentliches mehr beitragen kann.

Da weder TPA noch CEA tumorspezifische Antigene sind, und ihre falsch negative Häufigkeit im Verhältnis zu der Anzahl richtig positiver Aussagen relativ hoch ist, bleibt die Anwendung der Tumorantigene zur Früherkennung von Tumoren weiterhin unbefriedigend, wobei die Aussagekraft dieser Studie durch die kleine Fallzahl relativiert wird. Wenn jedoch der TPA-Test mit der Bestimmung des CEA kombiniert wird, erhält man sicherlich mehr präoperative Informationen, wie wenn jeder der Parameter für sich alleine gemessen wird.

4. Zusammenfassung

Der klinische Wert der radioimmunologischen Bestimmung des Tissue Polypeptide Antigen (TPA) wurde im Vergleich und in Ergänzung zur radioimmunologischen Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) an 52 Patienten mit benignen Erkrankungen und an 42 Patienten mit histologisch gesicherten colorectalen Karzinomen geprüft.

In der Kontrollgruppe zeigten 8 von 52 Patienten (= 15.3%) erhöhte TPA-Werte und 12 von 52 Patienten (= 23 %) erhöhte CEA-Werte an. Die TPA- und CEA-Mittelwerte lagen im Normbereich.

In der Gruppe der Tumorpatienten wurden in 50 % der Fälle erhöhte TPA-Werte und in 57 % erhöhte CEA-Werte festgestellt. Durch die Bestimmung von TPA und/oder CEA wurde es möglich, 70 % der Fälle richtig zu bewerten.

Die Einteilung der colorectalen Karzinome nach Tumorstadien zeigte einen deutlichen Anstieg der TPA- und CEA-Mittelwerte über die einzelnen Tumorstadien.

In den potentiell kurablen Tumorstadien erbrachte die Bestimmung der beiden Antigene in 40 - 50 % der Fälle eine richtig positive Aussage.

Somit scheint die Bestimmung des TPA keine größere Aussagekraft im Vergleich zur CEA-Analyse bei der Diagnose von colorectalen Karzinomen zu haben.

5. Literaturverzeichnis

1. Andrén-Sandberg, A., Isacson, S.:
Tissue Polypeptide Antigen in Colorectal Carcinoma.
In: Clinical Application of Carcinoembryonic Antigen Assay,
by Krebs, B.P., Lalanne, C.M., Schneider, M., Excerpt.
Med., Amsterdam-Oxford, pp. 139 (1978)
2. Andrén-Sandberg, A., Isacson, S.:
Tissue Polypeptide Antigen in Patients Radically operated
for Cancer.
Proceedings of the Symposium on Clinical Application of
Carcinoembryonic Antigen and other Antigenic Markers
Assays, Nice, (1977)
3. Ariel, N., Krantz, M., Inone, S., Gold, P.:
Examination of CEA structure by biochemical, immunological
and electron microscopic techniques.
In: Protides of Biological Fluids, by Peeters, H.,
Pergamon Press, Oxford and New York, pp. 37 (1980)
4. Björklund, B., Björklund, V.:
Antigenicity of Pooles Human Malignant and Normal Tissues
by Cytoimmunological Technique: Presence of an Insoluble,
Heat-labile Tumor Antigen.
Int. Arch. Allergy, 10, 153 (1957)

5. Björklund, B., Björklund, V., Wiklund, B., Lundström, R., Ekdahl, P.H., Harbard, L., Kaijser, K., Eklund, G., Luning, B.
A Human Tissue Polypeptide Related to Cancer and Placenta:
I. Preparation and Properties, II. Assay Technique,
III. Clinical Studies of 1.483 Individuals with Cancer
and Other Conditions.
In: Immunological Techniques for Detection of Cancer,
by Björklund, B., Bonniers, Stockholm pp.133 (1973)
6. Björklund, B.:
Review of the Immunochemical and Clinical Significance
of TPA.
In: Protides of the Biological Fluids, by Peeters, H.,
Pergamon Press, Oxford, pp. 505 (1976)
7. Björklund, B.:
Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Cancer and Other Conditions
In: Onco-Developmental Gene Expression, by Fishman, W.H.,
Sell, S., Academic Press, New York, pp. 501 (1976)
8. Björklund, B.:
Tissue Polypeptide Antigen (TPA).
in: Laboratory Testing in Cancer, by Hautkamp, H., Högman, A.,
Folksam, Stockholm, pp. 5 (1979) (in Swedish).

9. Björklund, V., Björklund, B.:
Localization of Synthesis of TPA in Normal Malignant
Human Tissues by Immunohistological Techniques.
In: Protides of the Biological Fluids, by Peeters, H.,
Pergamon Press, Oxford, pp. 229 (1979)
10. Björklund, B.:
On the nature and clinical use of Tissue Polypeptide
Antigen (TPA).
Tumor Diagnostik 1, 9 (1980)
11. Björklund, B., Wiklund, B., Luning, B., Andersson, K.,
Kallin, E., Björklund, V.:
Radioimmunoassay of TPA. A Laboratory Test in Cancer.
Tumor Diagnostik 1, 78 (1980)
12. Coligan, J.E., Lautenschlager, Z.T., Egan, M.L., Todd, C.W.:
Isolation and Characterization of Carcinoembryonic Antigen.
Immunochemistry 9, 337 (1972)
13. Gold, F., Freedman, S.O.:
Demonstration of Tumor-specific Antigens in Human Colonic
Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption
Techniques.
J. exp. Med. 121, 439 (1965)

14. Gold, P., Freedman, S.O.:
Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human digestive
System.
J. exp. Med. 122, 467 (1965)
15. Holyoke, E.D., Chu, M.T., Vincent, R.T.:
TPA (Tissue Polypeptide Antigen) and CEA (Carcinoembryonic
Antigen) in Pulmonary and Gastrointestinal Malignancy.
Folksam Symposium on TPA, Folksam, Stockholm (1975)
16. I.A.R.C.:
Cancer Incidence in Five Continents, vol. III.
ed. by Waterhouse, J., Muir, C., Correa, P., Powell, J.
International Agency for Research on Cancer, Lyon. (1976)
17. Kjellgren, K.:
The Prognostic Significance of Consecutive Determinations
of Serum Tissue Polypeptide Antigen (S-TPA) in Human Breast
Cancer.
In: Carcino-Embryonic Proteins, by Lehmann, F.G.,
Elsevier, Amsterdam, vol. II, pp. 607 (1979)
18. Krupey, J., Gold, F., Freedman, S.O.:
Purification and Characterization of Carcinoembryonic Antigen
of the Human Digestive System.
Nature (Lond.) 215, 67 (1967)

19. Lamerz, R., Leonhardt, A., v. Lieven, H., Ehrhardt, H.:
CEA-Überwachung beim metastasierenden Mammacarcinom.
Vortrag Deutscher Krebskongreß, München, 12.-15.3.1980.
20. Lang, N.:
Immunologie des Karzinoms als Grundlage Therapeutischer
Überlegungen.
Med. Welt 2538 (1963)
21. Lüning, B., Redelius, P., Wiklund, B., Björklund, B.:
Chemical studies of TPA and attempts to synthesize its
active sites.
Folksam Symposium on TPA, Stockholm (1975)
22. Lütthgens, M., Schlegel, G.:
CEA + TPA in der klinischen Tumordiagnostik, insbesondere
des Mamma-Karzinoms.
Tumor Diagnostik 2, 63 (1980)
23. Lundström, R., Björklund, B., Eklund, G.:
A Tissue-Derived Polypeptide Antigen: Its Relation to Cancer
and Its Temporary Occurrence in Certain Infectious Diseases.
In: Immunological Techniques for Detection of Cancer, by
Björklund, B., Bonniers, Stockholm, pp. 243 (1973)

24. Mac Donald, E.A., Chauvel, P., Namer, M., Schneider, M., Richelme, H., Blaive, B., Aubanel, J.M., Milano, G., Krebs, B.P., Ramaioli, A.:
Radioimmunoassay of Carcinoembryonic Antigen in bronchial Carcinoma.
In: Clinical Application of Carcinoembryonic Antigen Assay, by Krebs, B.P., Lalanne, C.M., Schneider, M., *Experta Medica Int. Congr. Ser.* 439, Amsterdam-Oxford, pp. 187 (1978)
25. Mattsson, W., Borgström, S.:
Tissue Polypeptide Antigen as a Guide in Antineoplastic Treatment of Advanced Mammary Carcinoma.
Folksam Symposium on TPA, Folksam, Stockholm (1975)
26. Menendez-Botet, C.J., Oettgen, H.F., Pinsky, C.M., Schwartz, M.J.
A Preliminary Evaluation of Tissue Polypeptide Antigen in Serum or Urine (or both) of Patients with Cancer or Benign Neoplasms.
Clin. Chem. 24, 868 (1978)
27. Redelius, P.:
Studies on the Primary Structure of Tissue Polypeptide Antigen (TPA).
Chem. Commun. Univ. Stockholm, no. 2, Stockholm (1980) (Dissertation).

28. Steward, A.M., Nicon, D., Zamcheck, N., Aisenberg, A.:
Carcinoembryonic Antigen in Breast Cancer Patients:
Serum Levels and Disease Progress.
Cancer 33, 1246 (1974)
29. Vincent, R.G., Chu, T.M.:
Carcinoembryonic Antigen in Patients with Carcinoma of
the Lung.
J. of Thor. and Cardiovasc. Surg. 66, 320 (1973)
30. Wagener, C., Breuer, H.:
Diagnostic, Significance and Clinical Application of
Tumor-Associated Antigens in Man with Special Reference to
the Carcinoembryonic Antigen.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 529 (1977)
31. Zamcheck, N., Moore, T.L., Dhan, P., Kupchik, H.Z.,
Sorokin, J.J.:
Clinical Use and Limitations of Assays for Carcinoembryonic
Antigen (CEA) in Benign and Malignant Diseases of the
Digestive Tract.
In: Immunological Techniques for Detection of Cancer, by
Björklund, B., Bonniers, Stockholm pp. 109 (1973)

Lebenslauf

Am 27.01.1955 wurde ich, Martin Dietrich Hammerschmidt, als drittes Kind der Eheleute Dr.med. Dietrich Hammerschmidt und Dr. med. Theresia Hammerschmidt geb. Lang, in Nürnberg geboren.

1961 Eintritt in die Grundschule Nürnberg

1965 - 1974 Besuch des Melanchthongymnasiums in Nürnberg

1974 Reifeprüfung

1975 - 1977 Studium der italienischen Sprache und der Humanmedizin in Perugia / Italien

seit 1977 Studium der Medizin an der Universität Regensburg nach der Ärztlichen Vorprüfung Fortsetzung des Studiums an der Universität Erlangen-Nürnberg

1980 1. Ärztliche Prüfung

1981 Eheschließung mit der Diplompädagogin Juliane Kretschmer

1982 2. Ärztliche Prüfung

Meine Doktorarbeit mit dem Thema:
"Die Bedeutung von TPA und CEA für die Diagnose von colorectalen Karzinomen"
verfaßte ich 1981/82 an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg bei Herrn Prof. Dr.med. B. Husemann

12. Okt. 1983 3. Ärztliche Prüfung (schriftlicher Teil)

09. Nov. 1983 3. Ärztliche Prüfung (mündlicher Teil)

seit 01.01.1984 Assistenzarzt an der 4. Medizinischen Klinik des Klinikums der Stadt Nürnberg

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. F.P.Gall, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich für die Erlaubnis, daß ich die Untersuchungen zu vorliegender Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. med. B. Husemann für die Überlassung des Themas sowie die Unterstützung während der Untersuchungen und bei deren Auswertung.

Herrn Dr. med. W. Wagner danke ich für die stete Hilfestellung bei der Durchführung der Arbeit.

Für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und Geduld schulde ich Herrn Hans Kraus vom Stoffwechsellabor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen besonderen Dank.



COPY-SHOP

Pfarrstraße 9
8520 Erlangen Tel. 28525